

Dystrophies mixtes avec atteinte prédominante des cônes

Du signe clinique au diagnostic

Dr Bernard PUECH
Service d'Exploration de la Vision et Neuro-Ophthalmologie
Hôpital Roger Salengro.
LILLE FRANCE

1. Généralités

Ensemble d'affection rétiniennes hétérogènes et héréditaires ayant pour points communs une altération progressive des systèmes photopiques et scotopiques conduisant à une diminution de l'acuité visuelle précoce et évoluant vers une cécité centrale associée à une perte du champ visuel périphérique. Ces cone-rod dystrophy (CORD) sont une des causes majeures des cécités de l'enfance. Elles peuvent être isolées ou syndromiques.

L'hérédité est de trois types : autosomique récessive, autosomique dominante ou liée à l'X. Une vingtaine de gènes sont impliqués dans la maladie (cf. biologie moléculaire). Les formes syndromiques comprennent l'amélogénèse imperfecta, l'ataxie spinocérébelleuse de type 7, la neurofibromatose de type 1, le syndrome de Bardet Biedl, le syndrome d'Alström et l'hypotrichose congénitale avec dystrophie maculaire juvénile ^{1,2}.

La prévalence de la maladie est estimée au dixième des RP soit 1/30000.

Signes cliniques La maladie débute par la **baisse d'acuité visuelle** chez l'enfant ou l'adulte avec un fond d'œil qui peut paraître normal ou qui est le siège d'un remaniement discret. On trouve associée à cette baisse d'acuité les principaux signes de la dystrophie des cônes : la **photophobie** et la **dyschromatopsie**. L'héméralopie n'est pas toujours perçue et n'apparaît parfois que secondairement.

Au FO : le remaniement du pôle postérieur prend avec le temps au niveau maculaire un aspect en œil de bœuf (Fig.1). Les vaisseaux sont normaux, du moins au début et les pigmentations de type ostéoblastique périphériques absentes.

Ce n'est qu'aux stades suivants, que l'atteinte périphérique se confirme, que le **champ visuel se rétrécit**, que la papille prend un aspect plus pâle dans son secteur temporal, que les artères se modifient et que des pigmentations périphériques pseudo-ostéoblastiques apparaissent. L'affection est alors en tout points semblable à une rétinite pigmentaire classique mais avec une atteinte maculaire sévère ^{3,4}.

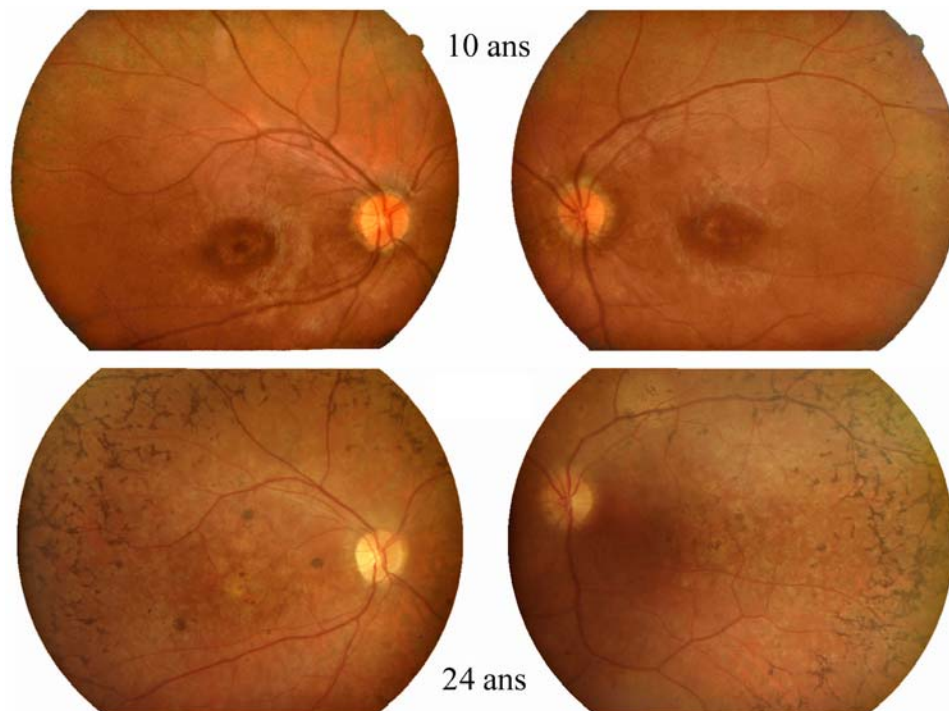


Fig. 1 : Dystrophie cônes-bâtonnets. En haut, enfant ayant une BAV et une photophobie depuis l'âge de 7 ans. A l'âge de 10 ans : AV à 1/10 ODG et l'ERG est déjà très altéré de façon globale. La macula prend un aspect en cocarde ou œil de bœuf et ses bords sont trop sombres. Le champ visuel périphérique est intact alors qu'il existe un scotome central majeur. A 24 ans, les pigmentations périphériques de type ostéoblastique sont nombreuses, la macula n'est plus trop sombre et présente des plaques d'atrophie chorioretinienne et les artères sont devenues filiformes.

2. Examens essentiels au diagnostic

2.1. La vision des couleurs. Son altération est progressive et apparaît précocement. C'est une dyschromatopsie acquise, d'axe variable tritan, deutan pouvant même aller dans les formes les plus sévères ou les plus évoluées jusqu'à l'achromatopsie.

2.2. L'OCT spectral, confirme l'amincissement global des couches internes de la rétine d'abord localisé en fovéolaire ou perifovéolaire puis diffus. La couche des cellules visuelles (jonction SI/SE) en regard de la fovéola prend un aspect déstructurée puis disparaît. Il n'y a pas d'œdème maculaire cystoïde.

2.3. Les clichés en autofluorescence montrent au tout début de l'affection de petites zones d'hypo fluorescence et d'hyper fluorescence maculaires, on peut également retrouver ces dernières en moyenne périphérie. La fluorescence maculaire autour de la fovéola peut être diminuée ou plus rarement hyperfluorescente (Fig.: 4) et la macula hypo fluorescente peut être entourée d'un anneau d'hyper-autofluorescence. Dans les mutations *ABCA4*, on recherchera les taches flavimaculées hyper et hypo-autofluorescentes et l'épargne papillaire. Dans celles du gène *PRPH2* l'aspect sera également tacheté avec hyper et hypo-autofluorescence.

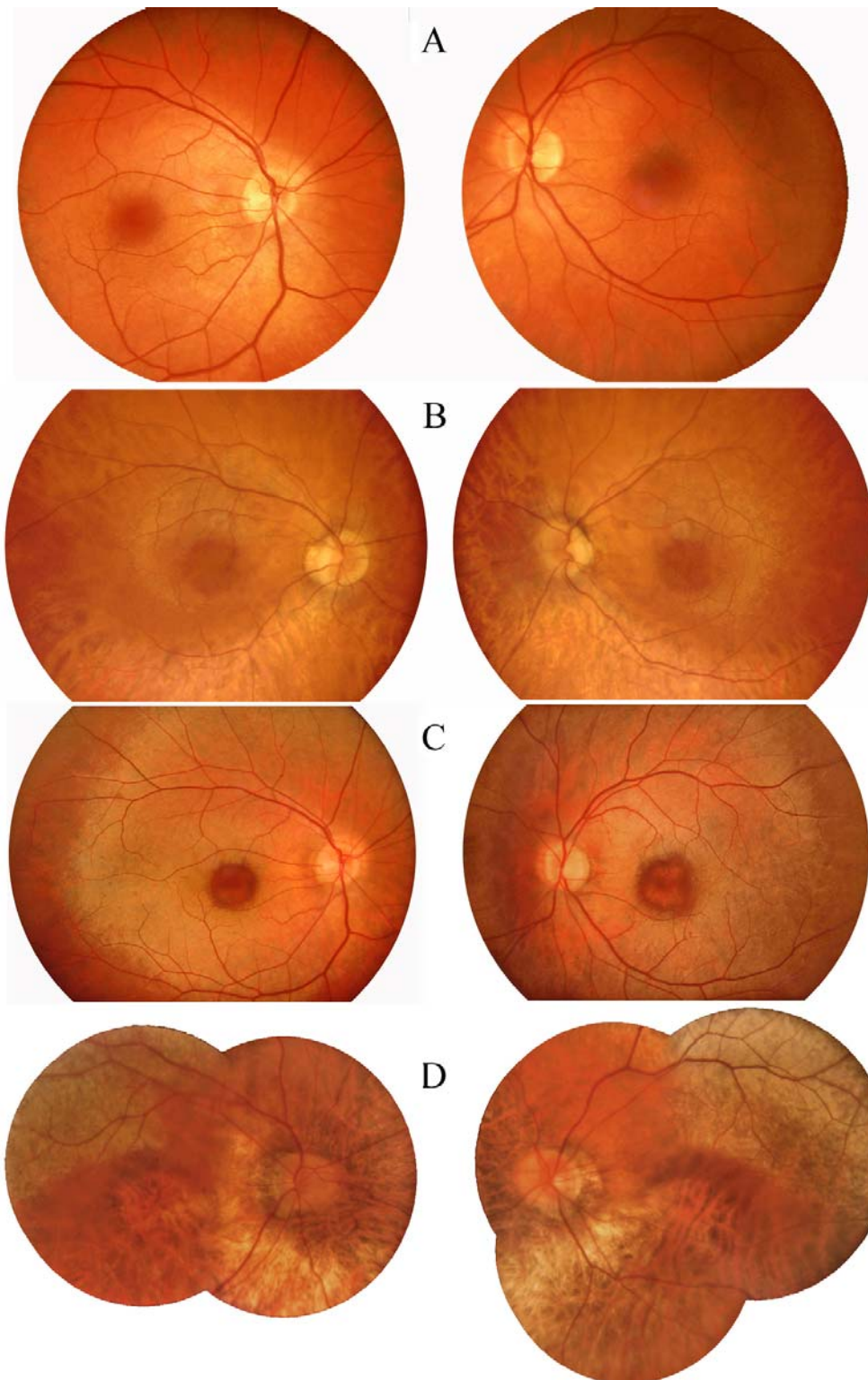


Fig.2 : Modifications rétinienne progressives d'une CORD liée à l'X du gène RPGR (exon 15 (ORF15)). Patients d'une même famille. En A et C même patient à 32 ans puis 38 ans. En B patient de 16 ans, cousin du premier patient. En D, oncle des deux premiers patients. Le reflet de Mizuo-Nakamura apparaît progressivement, la macula prend un aspect trop sombre, il existe une maculopathie en œil de bœuf qui évolue vers une atrophie aréolaire. Tous ces patients présentent une myopie avec atrophie chorioretinienne localisée en péripapillaire et sous la pince des vaisseaux temporaux inférieurs du pôle postérieur. Les pigmentations ostéoblastiques périphériques n'apparaissent que plus tardivement⁵.

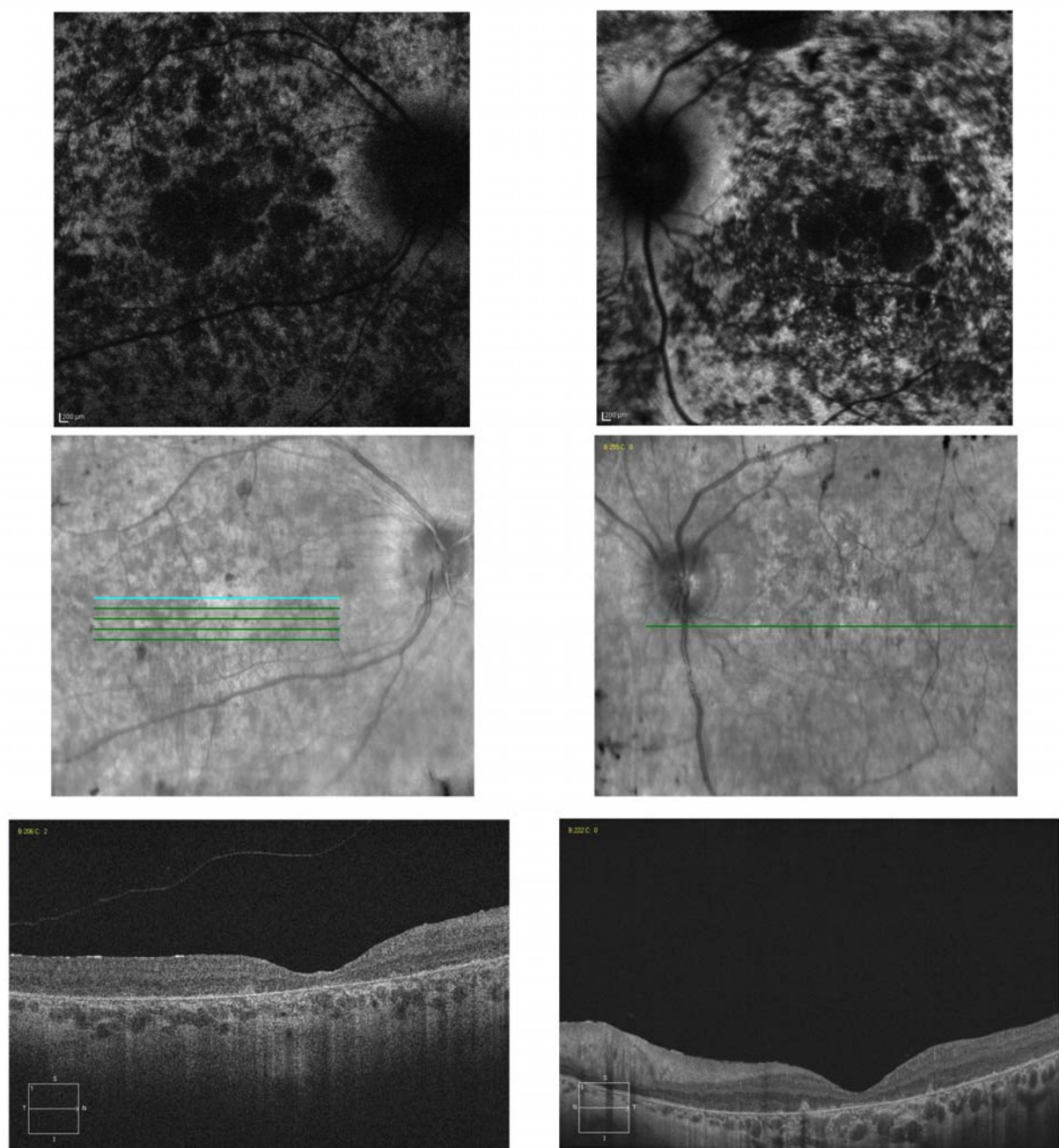


Fig.3 : Patiente de la fig.1 à l'âge de 24 ans, hypofluorescence maculaire et multiples petites plages hypofluorescentes périphériques. Perte des photorécepteurs et de l'EP à l'OCT.

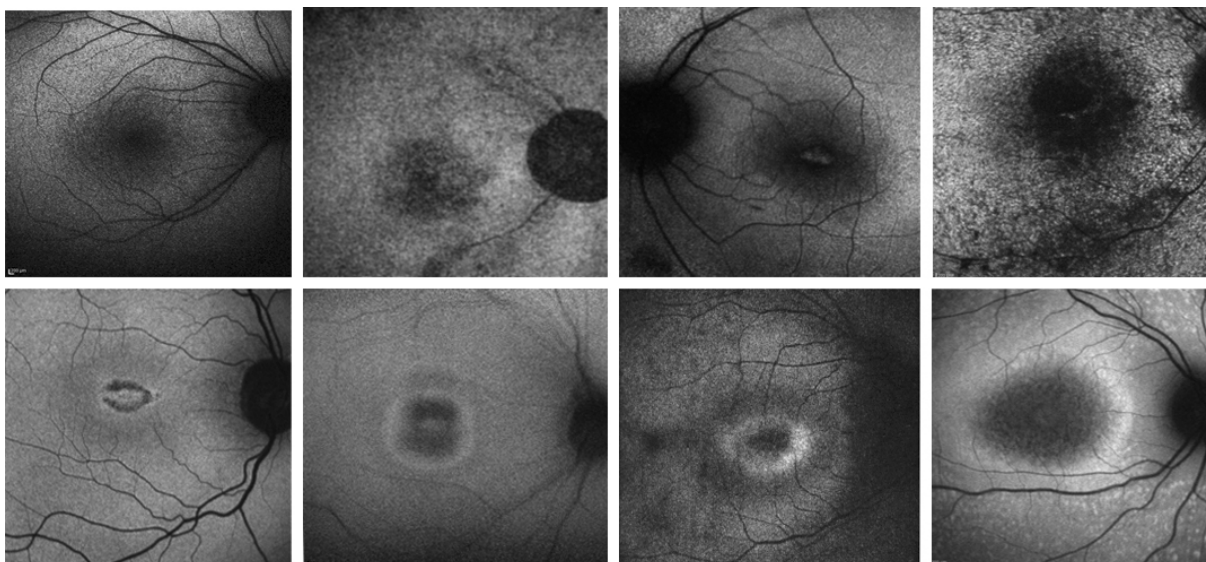


Fig.4 : en haut : images SLO de l'OCT : même aspect central que pour les DDC . **En bas : clichés en AF** : selon le stade et le type d'affection hypofluorescence maculaire et anneau d'hyperfluorescence encerclant la macula.

2.4. L'ERG est indispensable pour établir le diagnostic de dystrophie mixte bien avant que les lésions rétiniennes périphériques ne soient observées. Dans les formes de début, l'ERG pattern et l'ERG multifocal sont altérés et l'ERG par flashes confirme la diminution des réponses photopiques mais les réponses scotopiques peut être limites.

-Si la maladie est sévère les composantes photopiques et scotopiques sont altérées d'emblée mais le plus souvent on assiste à une altération scotopique secondaire.

-Dans les formes liées à l'X dominantes, les femmes sont moins sévèrement atteintes que les hommes.

- Dans les CORD récessives liées à l'X, les femmes vectrices peuvent avoir une diminution d'amplitude ou un retard de culmination des réponses au flicker 30 Hz mais ces modifications ne sont pas constamment observées ⁶

- Certaines mutations de CORD dominantes sur les gènes *GUCY2D* et *CRX*, dont l'expression à minima correspond à des dystrophies des cônes, ont un ERG pseudo-électronégatif dans la simulation maximale scotopique avec une onde a plus grande que l'onde b.

- Les mutations sur le gène *KCNV2*, qui donnent des dystrophies des cônes avec héméralopie, peuvent présenter des réponses anormales pour les cônes et un ERG super normal pour les bâtonnets.

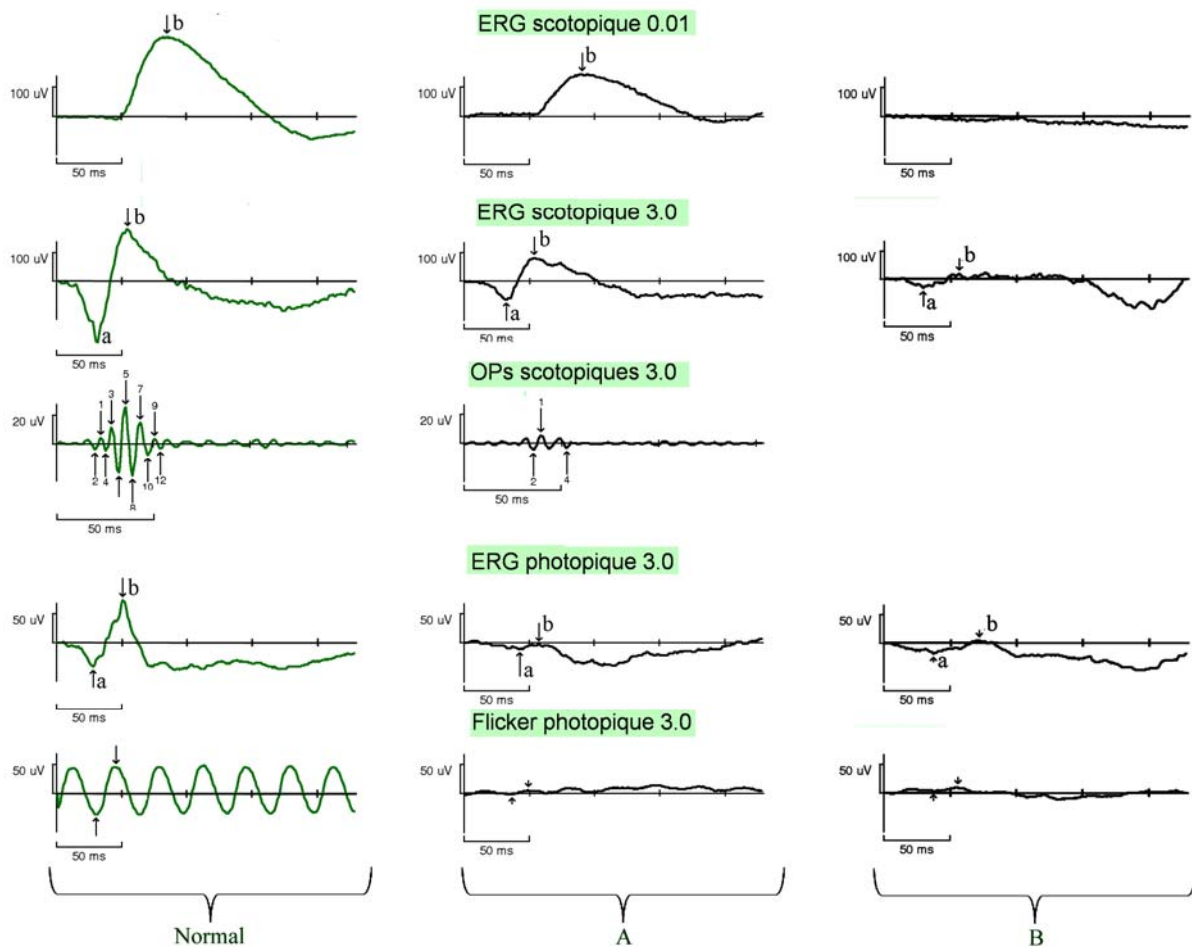


Fig. 5 : Dystrophie cônes-bâtonnets. ERG normal sur colonne aux tracés verts.. Atteinte mixte prédominant sur les cônes. Colonne A : ERG du patient de la figure 2B, les réponses des bâtonnets en scotopique sont diminuées de moitié et les réponses des cônes peu discernables avec petites oscillations au flicker. Colonne B : ERG du patient de la figure 1 et 3, les réponses des cônes et des bâtonnets sont pratiquement indiscernables.

3. Autres examens complémentaires et paracliniques

3.1. L'anamnèse avec la construction d'un **arbre généalogique** oriente le diagnostic et détermine le type de transmission.

3.2. La **biologie moléculaire** complète le diagnostic quand elle est positive : Les principaux gènes impliqués dans la maladie sont: *ABCA4* (très fréquent mais forme clinique de la maladie de Stargardt), *ADAM9*, *CACNA2D4*, *CNGA3*, *RLBP1*, *CDHR1* ; dominants : *GUCY2D*, *AIPL1*, *CRX*, *PRPH2* plus rarement *GUCA1A*, *PITPNM3*, *PROM1*, *RAX2* ; liés à l'X : *RPGR*, *CACNA1F*.

3.3. Le champ visuel se modifie précocement avec tout d'abord un scotome central parfois relatif, parfois absolu de 5 à 10° ou plus ; puis le déficit s'aggrave avec l'extension du scotome en moyenne périphérie et enfin réduction concentrique des isoptères périphériques.

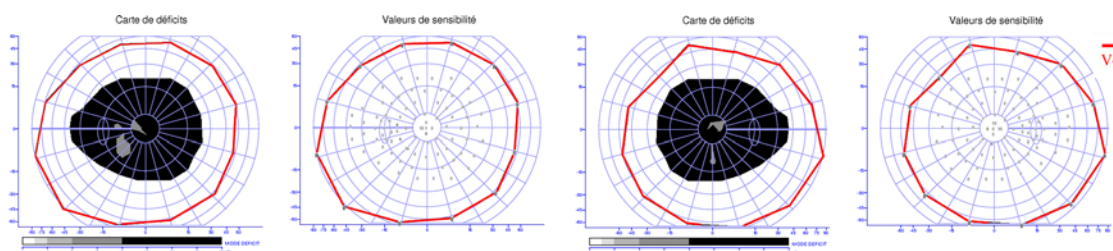


Fig.6 : Champ visuel central en périmétrie supraliminaire de la patiente de la figure 1 à l'âge de 24 ans. Déficit central profond et symétrique et persistance de l'isoptère périphérique en périmétrie cinétique.

3.4. L'angiographie fluorescéinique n'est plus essentielle au diagnostic mais elle peut permettre dans certains cas de doute une confirmation de l'altération de l'épithélium pigmentaire tant niveau maculaire que périphérique.

4. Evolution

L'affection est sévère l'acuité visuelle chute souvent assez rapidement. La disparition de la vision périphérique est de mauvais pronostic. L'évolution se fait vers une atrophie aréolaire de petite taille pour les CORD liées à *GUCY2A* et plus sévère et plus étendue pour les CORD liées à *PRPH2* et pour les formes liées à *ABCA4*.

On ne trouve pas d'œdème maculaire cystoïde dans les CORD.

5. Formes syndromiques

5.1. Syndrome de Bardet Biedl. Le syndrome de Bardet Biedl (BBS) est une ciliopathie avec atteinte multiviscérale, il est principalement caractérisé par une polydactylie post axiale, une rétinite pigmentaire, un retard mental, une surcharge pondérale, des anomalies rénales et un hypogénitalisme.

L'affection est autosomique récessive avec possibilité de tri-allélisme. Seize gènes sont actuellement identifiés. La multiplicité de ces gènes ne permet pas de dégager une corrélation génotype-phénotype précise. Le gène *BBS1* est le plus fréquent et représente à lui seul 23% des patients, juste après, le gène *BBS10* qui représente un peu moins de 20%. Il existe encore un peu moins de 20% des cas où le gène muté n'est pas identifié. La rétinopathie n'apparaît pas immédiatement et le fond d'œil chez le nourrisson est souvent considéré comme normal. Lorsque l'on effectue celui-ci avant un ou deux ans il n'y a pas de remaniement maculaire et pas de pigmentation périphérique anormale. La rétinopathie peut être plus ou moins sévère et selon son expression on la classe en deux types: le premier, le plus rare et le moins sévère (1 ou 2% des cas), correspond cliniquement à une dystrophie des cônes ou une dystrophie lente

cônes-bâtonnets et le second correspond à une dystrophie mixte sévère de type bâtonnets-cônes très précoce. L'ERG serait normal jusqu'à l'âge de 5 ans mais en réalité l'ERG peut être anormal avant deux ans. L'évolution est sévère pour les dystrophies mixtes. Le syndrome de Laurence Moon, le syndrome de McKusick Kaufmann et le syndrome de Biemond sont très proches.

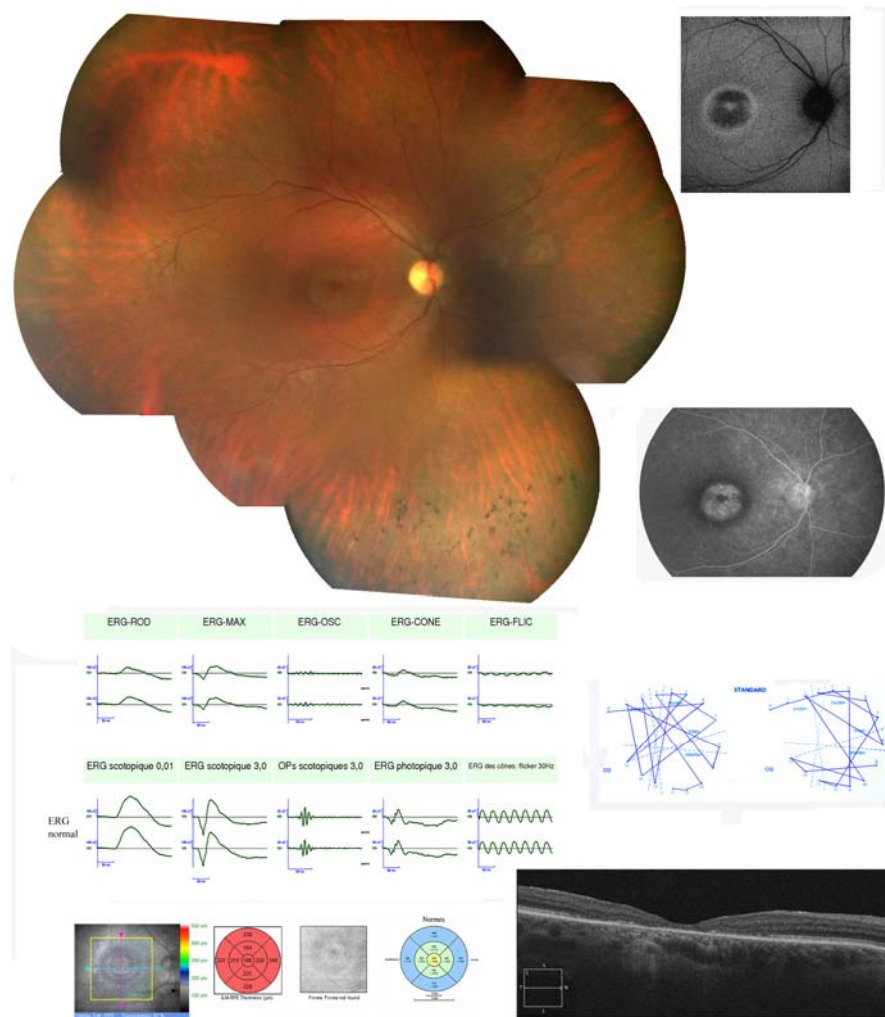


Fig.7 : Maladie de Bardet Biedl avec image maculaire en cocarde, ERG très altéré en photopique et scotopique et disparition de la couche des photorécepteurs en regard de l'atrophie aréolaire maculaire.

5.2. Syndrome d'Alström Le syndrome d'Alström est une ciliopathie autosomique récessive dont les principales caractéristiques ne sont pas présentes à la naissance.

Il est caractérisé par une dystrophie des cônes et des bâtonnets, une surdité, une résistance à l'insuline avec hyper insulinémie, une cardiomyopathie dilatée, un diabète de type 2 et une insuffisance hépatique et rénale progressive.

Le gène Alström syndrome 1 (ALMS1) est identifié avec plus de 80 mutations.

D'autres signes viennent s'ajouter progressivement tel que l'obésité, l'augmentation des triglycérides et des VLDL-C, l'hypertension artérielle, l'hypothyroïdisme, l'hyperostose frontale il n'y a pas de polydactylie mais les pieds sont larges et épais et les doigts courts et boudinés.

L'ERG est altéré précocement d'abord les composantes photopiques puis scotopiques. L'affection est sévère la maculopathie évolue vers l'atrophie aréolaire et il existe souvent des drusen intrapapillaires.

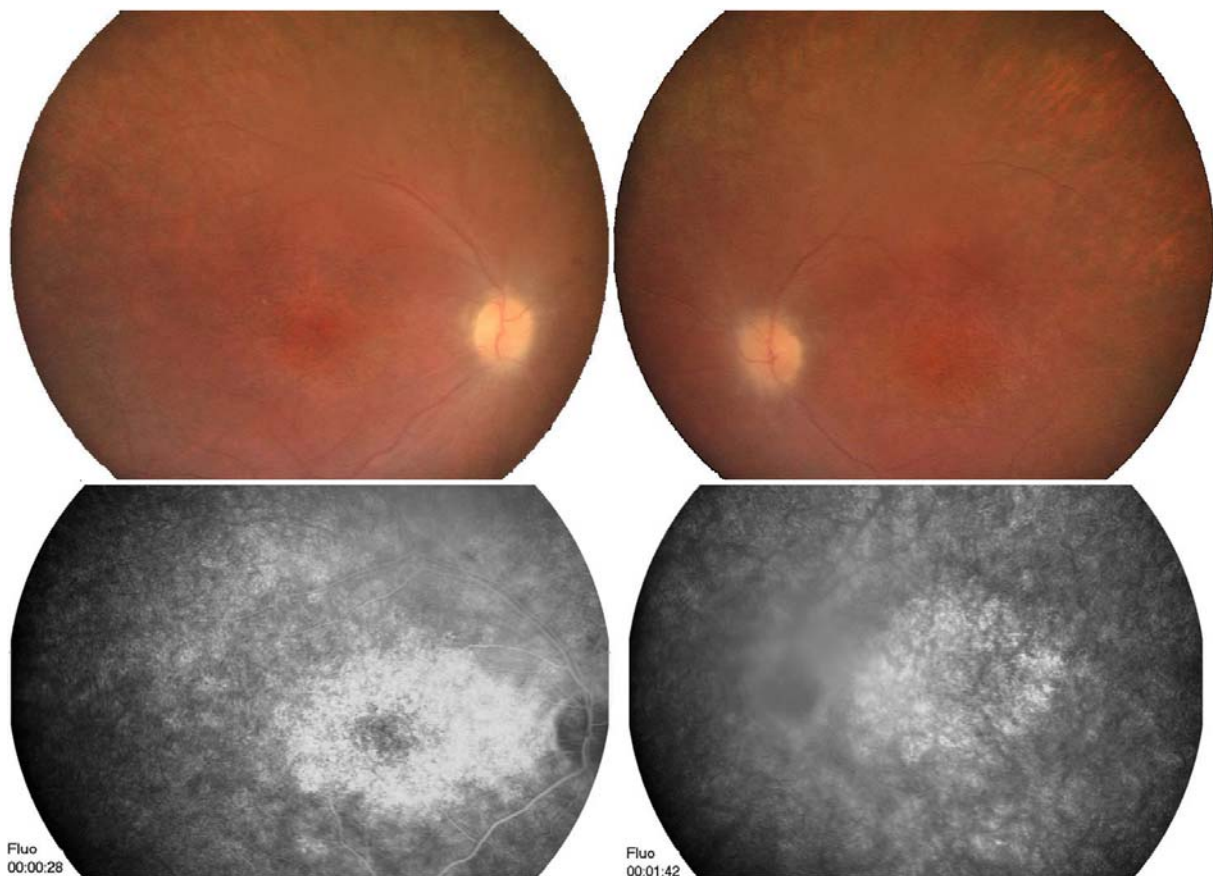


Fig 8: Syndrome d'Alström chez un enfant de 12 ans. La rétinopathie est paucipigmentée, la macula est atrophique avec aspect angiographique en œil de bœuf. Papille atrophique et drusen intrapapillaires.

5.3. Syndrome de Jalili ou amelogenese imperfecta avec dystrophie cônes-bâtonnets.

Ce syndrome associe une dystrophie cônes-bâtonnets à une amélogénèse imparfaite.

Le gène responsable est le gène cycline M4 (*CNNM4*).

La maladie débute dans la première enfance et s'accompagne d'anomalies des dents de première pousse. La photophobie est un des premiers signes oculaires de même que la baisse d'acuité visuelle.

La dystrophie rétinienne est globale et de type cônes-bâtonnets, l'altération maculaire est précoce avec parfois formation d'un pseudo colobome et apparition d'un nystagmus, les anomalies rétiniennes périphériques initiales sont décrites comme ponctuées.

Ce n'est que progressivement que vont apparaître la pigmentation noirâtre périphérique. L'héméralopie n'est pas ressentie.

Les dents de seconde pousse sont également altérées avec mauvaise occlusion, aspect difforme et plages blanches d'hypoplasie de l'émail dentaire qui ne tardent pas à devenir noires. Il existe des formes plus ou moins sévères. (Fig. 9)

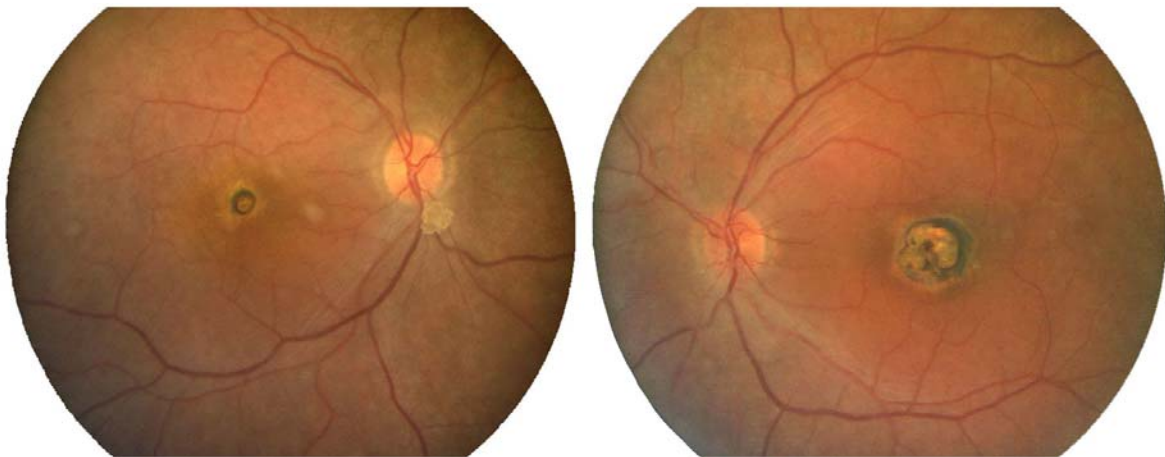


Fig.9 : Amelogenese imperfecta et dystrophie cônes-bâtonnets. Patient de 21 ans avec lésions bilatérales. La macula droite est le siège d'une petite atrophie aréolaire aux bords pigmentés alors qu'en périphérie on distingue une pigmentation anormale. L'ERG flashes est très altéré en photopique et scotopique.

5.4. L'Hypotrichose congénitale et dystrophie maculaire. Syndrome caractérisée par la perte précoce des premiers cheveux dans les premiers mois de la vie suivie d'une mauvaise repousse entrant dans le cadre d'une hypotrichose congénitale localisée. Elle s'associe à une maculopathie d'apparition juvénile.

C'est une affection autosomique récessive, dont le gène *CDH3* encode la P-Cadherine qui s'exprime dans l'épithélium pigmentaire et les follicules des cheveux. Il existe des formes plus ou moins sévères et la rétinopathie peut être observée dès l'âge d'un an et peut apparaître jusqu'à 21 ans. L'ERG est altéré d'emblée dans ses composantes photopiques et scotopiques. La maladie n'est que très lentement évolutive, elle est en général sévère mais certains patients ont un pronostic assez bon. (Fig. 10)



Fig.10: Hypotrichose congénitale et dystrophie maculaire. Patiente âgée de 7 ans présentant une hypotrichose congénitale avec dystrophie maculaire associée. Les lésions maculaires en cocarde semblent discrètes mais l'ERG est altéré en photopique et scotopique. Le frère présente une forme plus sévère.

5.5. Syndrome de Cohen Ce syndrome autosomique récessif malformatif associe dysmorphie faciale avec incisives proéminentes, obésité, retard mental, hypotonie, neutropénie bénigne et dystrophie chorioretinienne.

Le gène *COH1* est identifié et 70 mutations ont déjà été décrites.

Il existe tout comme pour le syndrome de Bardet Biedl 8 critères de diagnostic : critères de Kolehmainen. Si les patients ne présentent pas 5 de ces 8 critères en général on ne trouve pas la mutation et le syndrome est dit Cohen-Like. Les principales caractéristiques ne sont pas présentes à la naissance. Il s'agit d'une bâtonnet-cônes dystrophie et le pronostic est sévère.

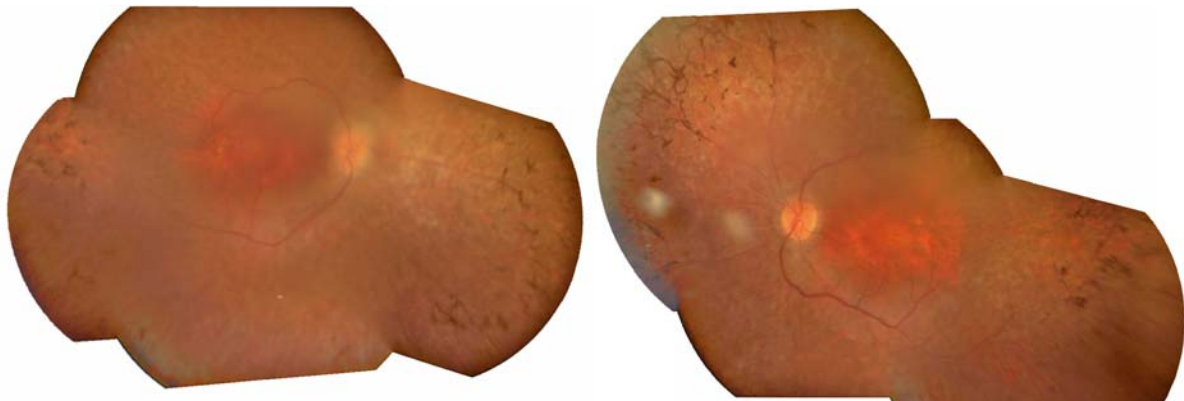


Fig.11 : Syndrome de Cohen. Aspect de rétinite pigmentaire chez une patiente de 36 ans suivie depuis l'âge de 1 an pour syndrome de Cohen. Il n'y a que peu de pigments au pôle postérieur et la macula est le siège d'une atrophie aréolaire centrale.

6.6. Ataxie spinocérébelleuse de type 7. La maladie est autosomique dominante avec anticipation et expansion de triplets comme dans la maladie de Steinert. La SCA7 commence généralement dans le troisième ou quatrième décennie avec démarche ataxique et dysarthrie mais l'âge de début varie de 3 mois ou moins à plus de 70 ans. L'évolution se fait vers une

ophtalmoplégie, une dysphagie et plus rarement vers une perte auditive, un syndrome extrapyramidal et une démence. Le gène ataxin 7 *ATXN7* est responsable de la maladie. L'ataxie cérébelleuse est habituellement le premier symptôme, en particulier chez les adultes présentant un début après 30 ans, alors que chez les patients présentant un début avant 30 ans la rétinopathie peut être la première manifestation, elle est présente chez la plupart des patients, elle est progressive de type dystrophie des cônes, elle évolue ensuite en dystrophie cônes-bâtonnets et conduit à la cécité. L'héméralopie n'est habituellement pas constatée, la dyschromatopsie est d'axe bleu-jaune. Le diagnostic au début n'est pas évident car on trouve au fond d'œil une simple perte du reflet fovéolaire puis une pigmentation granitée progressive de la macula apparaît associée à une atrophie optique. L'évolution se fait vers l'atrophie aréolaire de faible taille et une atrophie chorioretinienne mi-périphérique. L'ERG est altéré en photopique et scotopique.

6. Diagnostic différentiel

Evoquer la dystrophie des cônes moins péjorative, les rétinites pigmentaires de type bâtonnets-cônes lorsqu'elles sont précoces et d'évolution rapide ou si elles sont évoluées et de découverte tardive. Pour les formes systémiques, il faut éliminer la maladie de Batten, la maladie d'Hallervorden-Spatz, la mucopolysaccharidose de type IV et la maladie de Leigh. On s'assure également qu'il n'y a pas d'intoxication à la chloroquine.

7. Aspect thérapeutique

Il n'y a actuellement aucun traitement efficace.

Bibliographie

1. Berger W, Kloeckener-Gruissem B, Neidhardt J. *The molecular basis of human retinal and vitreoretinal diseases.* Prog Retin Eye Res. 2010 Sep;29(5):335-75. Epub 2010 Mar 31

1. Michaelides M, Hardcastle AJ, Hunt DM, Moore AT. *Progressive cone and cone-rod dystrophies: phenotypes and underlying molecular genetic basis.* Surv Ophthalmol 2006; 51: 232-258.

3. **Hamel C.** *Cone-rod dystrophies.* Orphanet J Rare Dis, 2:1-7
4. **Meunier I.** *Hérédodégénérescences rétinienne 2012 Médecine Sciences.* Publications. Lavoisier.
5. **Heckenlively, J. R., Weleber, R. G.** *X-linked recessive cone dystrophy with tapetal-like sheen: a newly recognized entity with Mizuo-Nakamura phenomenon.* Arch. Ophthalm. 1986; 104: 1322-1328.
6. **Hache J.C, Defoort S, Puech B, et al.** *Les problèmes électrorétinographiques du diagnostic des affections des cônes de la macula.* Ophtalmologie 1989 ; 3:279-283.